

51

BUNDESREPUB*LIK* DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Int. Cl.:

C 07 03, 4  
A 6 7/00

52

Deutsche Kl.: 12 q, 33  
30 h, 2/36

53

# Offenlegungsschrift 2 329 298

54

Aktenzeichen: P 23 29 298.0

55

Anmeldetag: 8. Juni 1973

56

Offenlegungstag: 20. Dezember 1973

57

Ausstellungspriorität: —

58

Unionspriorität

59

Datum: 9. Juni 1972

60

Land: Frankreich

61

Aktenzeichen: 7220746

62

Bezeichnung: Naphthalinderivate und deren Anwendung als neue Medikamente

63

Zusatz zu: —

64

Ausscheidung aus: —

65

Anmelder: Bottu S.A., Paris

Vertreter gem. § 16 PatG: Jung, H.L., Dipl.-Chem., Pat.-Anw., 7570 Baden-Baden

66

Als Erfinder benannt: Moreau, Michele, Paris;  
Risse, Claude, St. Michel-sur-Orge (Frankreich)

BEST AVAILABLE COPY

DT 2329298

Patentanwalt  
**HERMANN L. JUNG**  
Dipl.-Chem.

757 BADEN-BADEN  
Ludwig-Wilhelm-Straße 12  
Telefon (0 72 21) 2 39 33  
Telegramme: JUPAT Baden-Baden

2329298

Ihr Zeichen

Mein Zeichen Jg/HL 8-1089/73 Tag 7.6.1973

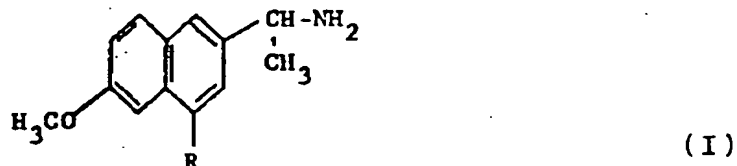
Naphtalinderivate  
und deren Anwendung als neue Medikamente

309851/1184

BEST AVAILABLE COPY

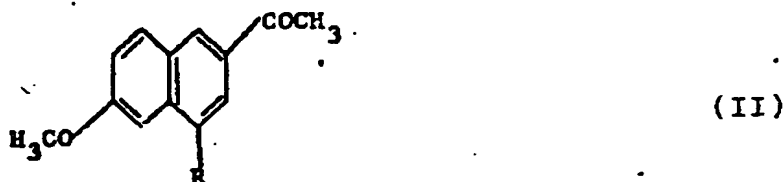
Diese Erfindung betrifft neue Naphthalinderivate mit besonders interessanten entzündungshemmenden und schmerzstillenden Eigenschaften.

Die neuen erfindungsgemäßen Präparate entsprechen der Formel:



bei der R ein Wasserstoffatom od. eine Methoxygruppe darstellt; ferner betreffen diese Präparate die Zugabesalze unter Verwendung von physiologisch akzeptierbaren mineralischen od. organischen Säuren.

Das Darstellungsverfahren, das ebenfalls Gegenstand der Erfindung ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß man Azetyl-2 Naphthalin der Formel:



(bei der R der vorstehenden Definition entspricht), eine Reaktion mit einem Gemisch aus Ameisensaurem Ammonium und Formamid unter Verwendung von Magnesiumchlorid eingehen läßt, wobei die Reaktion mehrere Stunden lang bei hoher Temperatur von ca. 150 - 190° C erfolgt, und ferner dadurch, daß das gewonnene Derivat mit Salzsäure ca. 1 Stunde lang hydrolysiert wird. Das in Form von Chlorhydrat gewonnene Produkt wird direkt isoliert od. nach Zugabe von Soda in das Reaktionsmedium in die entsprechende Base umgewandelt. Aus der Base

BEST AVAILABLE COPY - 2

309851/1184

können die anderen Säurezugabesalze auf bekannte Weise gewonnen werden. Die verwendeten Ausgangsprodukte, d.h. Azetyl-2 methoxy-6 naphthalin und Azetyl-2 dimethoxy-4,6 naphthalin sind bekannt und werden nach den in der einschlägigen Literatur beschriebenen Methoden dargestellt.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Durchführung der Erfindung.

#### BEISPIEL 1

##### Darstellung des 1' [(Amino-1') äthyl]-2 methoxy-6 naphthalin Chlorhydrats.

Ein Gemisch aus 30 g Azetyl-2 methoxy-6 naphthalin, 142,5 g Ameisensäurem Ammonium und 3 g Magnesiumchlorid wird auf hohe Temperatur, ca. 160° C, erhitzt. Anschließend steigert man nach und nach in 1 - 3 Stunden die Temperatur auf 195° C und hält das Gemisch ca. 6 - 8 Stunden auf dieser Temperatur.

Nach der Verdünnung und der anschließenden Filtration kristallisiert man in Äthanol und erhält 26 g Zwischenprodukt (Schmelzpunkt 125° C), das mit 300 ml eines HCl-Äthanolkonzentrat-Gemisches hydrolysiert wird. Nach dem Verdampfen, Verdünnen und der Extraktion erfolgt die Eindampfung zur Trockene.

Nach erfolgter Reinigung und Rekristallisierung erhält man 19,5 g des gewünschten Präparats (Ertrag 55%) mit einem Schmelzpunkt von 213-214° C.

#### BEISPIEL 2

##### Darstellung des 1' [(Amino-1') äthyl]-2 dimethoxy-4,6 naphthalin Chlorhydrats.

Verfahren analog zum vorstehenden Beispiel, unter Verwendung von Azetyl-2 dimethoxy-4,6 naphthalin als Ausgangsstoff (und zwar 11,6 g). Das gewonnene Zwischenprodukt hat einen Schmelzpunkt von 137° C.

Nach der Hydrolyse durch das Methanol-HCl-Gemisch und anschließender Isolierung und Reinigung erhält man 6,35 g des gewünschten Präparats (Ertrag 47%) mit einem Schmelzpunkt von 250° C.

Diese neuen erfindungsgemäßen Präparate weisen interessante pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere als entzündungshemmende und schmerzstillende Mittel. Diese Eigenschaften werden mit Hilfe der nachstehend beschriebenen Tests nachgewiesen.

Die in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen Präparate werden mit A bzw. B bezeichnet.

#### 1.) Entzündungshemmende Wirkung

Zur Beurteilung dieser Wirkung wird der Carragenin-Ödemtest an der Rattenpfote angewandt (abgeänderte Technik von Winter C.A., Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1962, 111, 544).

Die erzielten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt:

Präparat	Dosis in mg/kg per os	% der Wirksamkeit (gemessen an der Abnahme des Volumens der Pfote gegenüber den Vergleichstieren; die Bestimmung erfolgt nach 3 Stunden)
A	90	75
B	90	51

#### 2.) Schmerzstillende Wirkung

Sie wird durch den Analgesietest mit Essigsäure bei Mäusen nachgewiesen (Test von Koster R und Coll, Fed. Proc. 1959, 18, 412).

Die erzielten Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Präparat	Dosis in mg/kg per os	% der Wirksamkeit (berechnet aufgrund der Verminderung der Anzahl Kontorsionen gegen- über den Vergleichstieren).
A	60	94
	120	99
B	60	46
	120	70

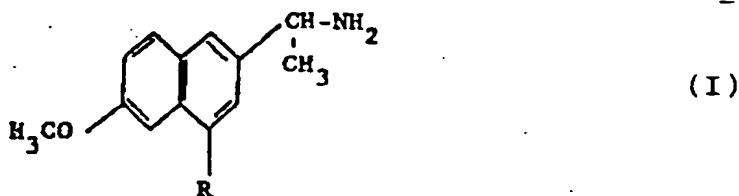
Diese Präparate weisen eine besonders bemerkenswerte Wirkung auf, vor allem Präparat A.

Bei der Anwendung dieser Derivate als entzündungshemmende und schmerzstillende Mittel für den Menschen, z.B. bei der Behandlung der Arthritis sowie bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen, beträgt die empfohlene Gesamtdosis 100 - 1000 mg pro 24 Stunden, je nach der gewählten Art der Verabreichung und der Ansprechbarkeit des Patienten.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen werden den Patienten in Form pharmazeutischer Zusammensetzungen verabreicht, bei denen sie mit einem pharmazeutisch akzeptierbaren Träger verbunden sind, der für die orale, rektale od. parenterale Gabe geeignet ist. Die Einheitsdosis des Wirkstoffs beträgt dabei 50 - 500 mg.

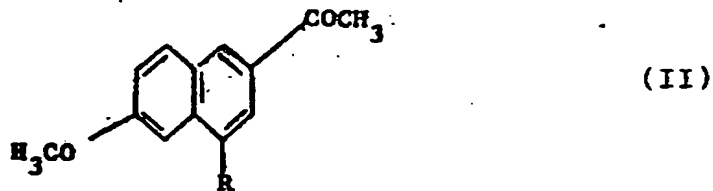
PATENTANSPRÜCHE

1. Neue Naphthalinderivate der folgenden Formel:



bei der R ein Wasserstoffatom od. ein Methoxyradikal ist, sowie deren Zugabesalze unter Verwendung von mineralischen od. organischen Säuren, die therapeutisch verwendbar sind.

2. Naphthalinderivat gemäß Anspruch 1, und zwar (Amino-1'äthyl)-2 methoxy-6 naphthalin Chlorhydrat.
3. Naphthalinderivat gemäß Anspruch 1, und zwar das (Amino-1' äthyl)-2 dimethoxy-4,6 naphthalin Chlorhydrat.
4. Verfahren zur Darstellung dieser Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Azetyl-2 naphthalin der Formel:



(bei der R der Definition von Anspruch 1 entspricht), mehrere Stunden lang bei hoher Temperatur von ca. 150-190° C eine Reaktion mit einem Gemisch aus Ameisensaurem Ammonium und Formamid unter Verwendung von Magnesiumchlorid eingehen läßt und das gewonnene Zwischenderivat anschließend mit Salzsäure hydrolisiert und das gewonnene Chlorhydrat evtl. in die freie Base der Formel I umwandelt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzungen mit entzündungshemmenden und schmerzstillenden Eigenschaften, wobei der enthaltene Wirkstoff durch eines der Derivate gemäß einem der Ansprüche 1 - 3 gebildet wird, mit der Einheitsdosis von 50 - 500 mg, verbunden mit einem pharmazeutisch akzeptierbaren Träger für die Verabreichung auf oralem, rektalem od. parenteralem Weg.